

## PROCJENA SASTAVA TIJELA U BOLESNIKA S TIPOM 1 ŠEĆERNE BOLESTI METODOM BIOELEKTRIČNE IMPEDANCIJE

### ASSESSMENT OF BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES BY BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS

JANJA MUSULIN, MAJA BARETIĆ, VESNA ŠIMEGI-ĐEKIĆ\*

**Deskriptori:** Šećerna bolest tip 1 – farmakoterapija, komplikacije, metabolizam; Električna impedancija; Sastav tijela; Glikolizirani hemoglobin – analiza; Inzulin – način uporabe i doziranje, terapijska primjena; Indeks tjelesne mase; Masno tkivo; Koštana gustoća; Inzulinska rezistencija

**Sažetak.** *Svrha rada.* Usporediti sastav tijela bolesnika s tipom 1 dijabetesa (T1DM) i zdravih ispitanika te u bolesnika s T1DM-om analizirati sastav tijela s obzirom na dob, trajanje bolesti, regulaciju glikemije te doze inzulina. *Ispitanici i metode.* Uključen je 21 bolesnik s T1DM-om (srednje trajanje dijabetesa 13 godina, srednji HbA1c 7%). Srednja ukupna doza inzulina (TDD) bila je 50 i.j.; bazalnog 23 i.j., prandijalnog 27 i.j. Kontrolnu skupinu činilo je 14 zdravih ispitanika normalne težine. Sastav tijela analiziran je bioelektričnom impedancijom. *Rezultati.* Nije bilo razlike u sastavu tijela među skupinama. U bolesnika s T1DM-om nađena je pozitivna korelacija mase masti s TDD-om ( $r = 0,637$ ;  $p < 0,05$ ) i HbA1c ( $r = 0,499$ ;  $p < 0,05$ ). Bolesnici s T1DM-om podijeljeni su u podgrupe prema regulaciji glikemije: 10 zadovoljavajuća (HbA1c  $< 7,5\%$ ) – srednji HbA1c 6,82%, 11 nezadovoljavajuća (HbA1c  $> 7,5\%$ ) – srednji HbA1c 8,68%. Oni sa zadovoljavajućom regulacijom uzimali su 20 i.j. inzulina manje na dan ( $p = 0,035$ ). *Zaključak.* U osoba s T1DM-om inzulin mijenja sastav tijela.

**Descriptors:** Diabetes mellitus, type 1 – complications, drug therapy, metabolism; Electric impedance; Body composition; Glycosylated hemoglobin – analysis; Insulin – administration and dosage, therapeutic use; Body mass index; Adipose tissue; Bone density; Insulin resistance

**Summary.** *Aim.* To compare body composition in patients with type 1 diabetes (T1DM) and healthy subjects, also to analyze body composition in T1DM patients regarding age, disease duration, glycemic control and insulin doses. *Patients and*

\* Odjel za endokrinologiju, diabetologiju i bolesti metabolizma i nuklearnu medicinu, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Varaždin (Janja Musulin, dr. med.; Vesna Šimegi-Đekić, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. dr. sc. Maja Baretić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje; Dr. sc. M. Baretić, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: [maja.simek@zg.t-com.hr](mailto:maja.simek@zg.t-com.hr)  
Primljeno 25. veljače 2017., prihvaćeno 24. srpnja 2017.

**methods.** 21 T1DM patients were included (mean duration of diabetes was 13 years, mean HbA1c 7%). Mean total insulin dose (TDD) was 50 IU; basal 23 IU, prandial 27 IU. Control group were 14 healthy normal body weight subjects. Body composition was analyzed by bioelectrical impedance. **Results.** There was no difference in body composition between the two groups. T1DM patients had positive correlation of fat mass with TDD ( $r=0.637$ ,  $p<0.05$ ) and HbA1c ( $r=0.499$ ,  $p<0.05$ ). They were divided into subgroups according to glycemic control; 10 satisfactory (HbA1c $<7.5\%$ ) mean HbA1c 6.82%, 11 unsatisfactory (HbA1c $>7.5\%$ ) mean HbA1c 8.68%. Those with satisfactory control took 20 IU less insulin per day ( $p=0.035$ ). **Conclusion.** In patients with T1DM insulin therapy changes body composition.

Liječ Vjesn 2017;139:280–285

Šećerna bolest kronična je bolest koja nastaje kada gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili kada tijelo ne može učinkovito iskoristiti proizvedeni inzulin. U tipu 1 dijabetesa dolazi do destrukcije  $\beta$ -stanica, nema sinteze inzulina i dolazi do njegova apsolutnog manjka. Etiologija je autoimunosna. Većinu dijagnosticiranih dijabetesa čini onaj tipa 2. Elementi koji determiniraju diabetes tipa 2 jesu inzulinska rezistencija i disfunkcija sekrecije inzulina, a uz njih se redovito nalaze i debljina te pojačana sinteza endogene glukoze.<sup>1</sup> Prije je bilo uvriježeno mišljenje da većina bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ima viši ITM (indeks tjelesne mase) uz centralni tip pretilosti, a bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti imaju niži ili uredan ITM. Spoznaje o građi tijela u osoba s tipom 1 dijabetesa s vremenom se mijenjaju.

Debljina je kronična endokrino-metabolička bolest multifaktorske etiologije i poligenetske osnove koja složenim patofiziološkim mehanizmima uzrokuje nastanak brojnih komplikacija, a usko je vezana uz šećernu bolest tipa 2. Poznato je da gotovo polovina populacije naše zemlje ima prekomjernu tjelesnu težinu, a trećina ih je adipozna. Pitanje je koliko opći trend debljanja zaobilazi bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, tj. dolazi li i kod njih do kombinacije obaju poremećaja – inzulinoopenije uzrokovane imunskim poremećajem uz razvoj debljine i inzulinske rezistencije.

Danas se, iako bez službenih preporuka, u nekih adipoznih bolesnika s tipom 1 dijabetesa dodaju lijekovi koji smanjuju inzulinsku rezistenciju, a predvodi ih metformin.<sup>2</sup> Poznat je utjecaj primjene egzogenog inzulina na sastav ljudskog tijela u osoba s tipom 2 dijabetesa – dovodi do porasta tjelesne težine,<sup>3</sup> što se veže i s ukupnom dozom inzulina, no više s prandijalnom komponentom.<sup>4</sup> Ukupna doza inzulina u liječenju tipa 1 dijabetesa utječe na građu tijela i razvoj metaboličkog sindroma čak i u djece i adolescenata.<sup>5</sup> Da bi se učinak pojedine komponente inzulinske terapije (bazalne doze inzulina ili prandijalne doze inzulina) detaljnije evaluirao, potrebno je analizirati sastav tijela i usporediti ga s udjelom prandijalnog i bazalnog inzulina.

Postoji više metoda za ispitivanje sastava tijela. Najpopularnija metoda procjene sastava tijela dugo je bio ITM koji se računa kao omjer tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine. Distribucija masti bolje se determinira ako se uz ITM uključi i omjer opsega struka i kukova (engl. *waist-to-hip ratio* – WHR). U epidemiološkim studijama sve se više rabi omjer opsega struka i visine tijela.<sup>6</sup> Najegzaktnija metoda jest dvostruko-fotonska apsorpciometrija X-zraka (DEXA) – denzitometrija masnog tkiva koja daje velik broj kvalitetnih podataka o sastavu tijela. Princip je propuštanje ionizirajućeg zračenja kroz tijelo i registriranje signala iznad čitavog tijela ili pojedinih njegovih segmenata. Denzitometrija masnog tkiva referentna je metoda u istraživačkim studijama, ali nije široko dostupna. Radi se o, doduše niskoj, dozi zračenja pa se u žena generativne dobi rabi s oprezom.

Vrlo popularna metoda analize sastava tijela jest bioelektrična impedancija. Riječ je o pouzdanoj, neinvazivnoj metodi koja je široko dostupna. Radi na principu mjerenja

električnih signala (niske sigurne doze struje od 800  $\mu$ amp) koji prolaze kroz masno tkivo, mišiće i vodu u tijelu. Izvodi se kontaktom s pomoću metalnih elektroda koje se nalaze na površini stajne vage (ili prislone na tijelo na rukama), čime se šalje slab električni signal. Impedancije (otpori) različitih tkiva standardizirani su iz prijašnjih laboratorijskih mjerenja; npr., mišićno tkivo sadržava velik udio vode te stoga služi kao električni vodič, dok masno tkivo sadržava malen udio vode te stoga djeluje kao otpornik protoku električnog signala. Uređaj se udesi za izabranog pojedinca (visina i težina, dob, spol) i zatim na osnovi instaliranoga programskog paketa izračunava udio masti, suhe mase i vode u strukturi sastava tijela. I prijašnja ispitivanja potvrdila su vrijednost ove metode u usporedbi s antropometrijskim mjerenjima.<sup>7</sup>

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti sastav tijela bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti i zdravih ispitanika normalne tjelesne težine metodom bioelektrične impedancije. Kod bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti analizirao se i sastav tijela s obzirom na dob, trajanje bolesti i njezinu regulaciju te s obzirom na inzulinsku terapiju.

### Ispitanici i metode

U istraživanje je uključena 21 osoba s tipom 1 šećerne bolesti (8 muškaraca i 13 žena), liječena uobičajenom intenziviranom inzulinskom terapijom (bazalni i prandijalni inzulinski analozi u više dnevnih doza). Uz anamnestičke podatke učinjen je HbA1c, evaluirana je terapija (izračunana ukupna doza inzulina koja je označena kao TDD, a iz nje izdvojene doza bazalnog inzulina i doza bolusa – prandijalnog inzulina) te je anamnestički ispitano trajanje bolesti.

Srednje trajanje šećerne bolesti bilo je 13 godina (2 – 23), HbA1c bio je 7% (6,3 – 10,5%), tj. 53 mmol/mol, srednja ukupna doza inzulina bila je 50 i.j. (18 – 110 i.j.), srednja ukupna doza bazalnog inzulina bila je 23 i.j. (3 – 38 i.j.), a bolusa 27 i.j. (13 – 90 i.j.).

Kontrolna se skupina sastojala od 14 zdravih ispitanika (6 muškaraca i 8 žena), normalnog indeksa tjelesne težine ( $\geq 18$  i  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Zdravi ispitanici uključeni su u istraživanje nakon uzimanja povijesti bolesti i kliničkog pregleda koji je uključivao i 12-kanalni EKG, urednu kompletnu krvnu sliku, biokemijske nalaze krvi te urednu analizu urina. Dijabetes je isključen s pomoću 2-satnog testa tolerancije glukoze prema kriterijima ADA-e. Navedeni zdravi ispitanici sudjelovali su u drugoj, većoj studiji („Natriuretski učinak GLP1 u zdravih ispitanika normalne tjelesne težine nakon opterećenja solju: randomizirana, placebom kontrolirana, crossover studija“), odobreno od Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb, za koju su potpisali protokol. Bazalna mjerenja u zdravih ispitanika učinjena su prije bilo kakvog postupka u studiji (kao dio probira) koji bi eventualno utjecao na promjenu sastava njihova tijela ili glikemiju. Radi ovog istraživanja nisu dodatno evaluirani, nego su se samo rabili njihovi inicijalni rezultati. Osnovne karakteristike kontrolne i ispitivane skupine prikazane su tablicom 1., a

Tablica 1. Osnovne karakteristike kontrolne i ispitivane skupine (svi ispitanici)

Table 1. Basic characteristics of the healthy control and type 1 diabetes patients – all

	Kontrolna skupina (14) /Control group (14)		Bolesnici s T1DM-om (18) /DMT1 patients (18)		t-test P
	mean	SD	mean	SD	
Dob/godine / Age/years	35	8	28	5	<b>0,013</b>
ITM / kg/m <sup>2</sup> / BMI / kg/m <sup>2</sup>	22,9	2,5	23,4	2,7	0,57
Mast % / Fat %	22,0	6,0	21,2	8,1	0,75
Masa masti / kg / Fat mass / kg	15,3	4,6	16,6	12,3	0,7
Masa mišića / kg / Muscle mass / kg	51,6	11,3	51,2	10,7	0,91
Masa kostiju / kg / Bone mass / kg	2,7	0,6	2,7	0,5	0,87
VFR	3,9	2,4	3,1	2,6	0,37

SD – standardna devijacija/standard deviation; mean – srednja vrijednost/mean value; SEM – preciznost procjene aritmetičke sredine/standard error of the mean; HbA1c – glikolizirani hemoglobin/glycated haemoglobin; ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index; TDD – ukupna dnevna doza inzulina/total daily dose of insulin; i.j./IU – internacionalna jedinica/international unit; VFR – udio centralne masti/visceral fat rate

tablice 2. i 3. pokazale su obilježja kontrolne i ispitivane skupine s obzirom na spol.

Za obje skupine ispitanika upotrijebljena je metoda bioelektrične impedancije kojom su se pratili parametri sastava tijela. Pratili su se postotak (omjer sveukupne tjelesne masnoće i tjelesne težine masnog tkiva) i masa masnog tkiva izražena u kilogramima, mišićna masa izražena u kilogramima, masa košanog tkiva izražena u kilogramima, udio visceralnoga masnog tkiva izražen kao VFR (engl. *visceral fat rate* – udio centralne masti). Za VFR je upotrijebljen raspon od 1 do 59 (zdravim udjelom visceralne masti smatra se onaj ispod 12). Upotrijebljen je profesionalni analizator sastava tjelesne mase: model TANITA SC-330 (Tanita Europe B.V.:2004). Rabile su se formule proizvođača uređaja koje su predefinirano uključene u njegov programski paket.

Za statističku analizu rabile su se metode deskriptivne statistike, t-testa i korelacije, a učinjena je s pomoću licenciranog *softwarea* STATISTICA 6.1 StatSoft inc. 791983-2003 (serijski broj AGA304B211928E61) SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Rezultati

Nisu nađene statistički značajne razlike u osnovnim karakteristikama između skupine bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti i kontrolne skupine osim prosječne dobi ispitanika. Bolesnici sa šećernom bolešću u prosjeku su bili 7 godina mlađi (tablica 1.). Nisu nađene ni razlike u građi tijela – obje skupine nisu imale statistički značajno različit ITM, masu masti, kostiju ili mišića, dakle, ispitanici su bili slične tjelesne građe. Zasebno je učinjena analiza žena i muškaraca u skupini bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti (10 žena i 8 muškaraca) i kontrolnoj skupini (8 žena i 6 muškaraca) (tablice 2. i 3.). U skupini ispitanika s dijabetesom tipa 1 bilo je nešto više žena nego u kontrolnoj skupini, ali razlika nije bila statistički značajna pa se smatra da su skupine izjednačene prema spolu ( $\chi^2 = 0,079$ ;  $ss = 1$ ;  $p = 0,778$ ). Nađena je statistička razlika u dobi kod žena: bolesnice sa šećernom bolešću bile su u prosjeku 7 godina mlađe od

Tablica 2. Osnovne karakteristike kontrolne i ispitivane skupine (žene)  
Table 2. Basic characteristics of the healthy control and type 1 diabetes patients – women

	Kontrolna skupina (8) /Control group (8)		Bolesnice s T1DM-om (10) /DMT1 patients (10)		t-test P
	mean	SD	mean	SD	
Dob/godine / Age/years	32	7	25	3,9	<b>0,005</b>
ITM / kg/m <sup>2</sup> / BMI / kg/m <sup>2</sup>	22	1,7	21,6	2,7	0,31
Mast % / Fat %	26,6	6,6	26	9,2	0,39
Masa masti / kg / Fat mass / kg	16,5	5,5	15,1	6,8	0,43
Masa mišića / kg / Muscle mass / kg	43,6	3,2	43,6	3,6	0,37
Masa kostiju / kg / Bone mass / kg	2,3	0,2	2,3	0,2	0,43
VFR	2	1,5	2	1,1	0,19

SD – standardna devijacija/standard deviation; mean – srednja vrijednost/mean value; SEM – preciznost procjene aritmetičke sredine/standard error of the mean; HbA1c – glikolizirani hemoglobin/glycated haemoglobin; ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index; TDD – ukupna dnevna doza inzulina/total daily dose of insulin; i.j./IU – internacionalna jedinica/international unit; VFR – udio centralne masti/visceral fat rate

Tablica 3. Osnovne karakteristike kontrolne i ispitivane skupine (muškarci)  
Table 3. Basic characteristics of the healthy control and type 1 diabetes patients – men

	Kontrolna skupina (6) /Control group (6)		Bolesnici s T1DM-om (8) /DMT1 patients (8)		t-test P
	mean	SD	mean	SD	
Dob/godine / Age/years	32	6	35	9	0,09
ITM / kg/m <sup>2</sup> / BMI / kg/m <sup>2</sup>	25,5	1,7	24,7	2,7	0,23
Mast % / Fat %	17,7	5	18,9	3,8	0,34
Masa masti / kg / Fat mass / kg	13,5	8,2	16,5	3,7	0,29
Masa mišića / kg / Muscle mass / kg	62,3	6	60,3	7,8	0,45
Masa kostiju / kg / Bone mass / kg	3,3	0,3	3,2	0,4	0,46
VFR	5,5	3	6	1,6	0,3

SD – standardna devijacija/standard deviation; mean – srednja vrijednost/mean value; SEM – preciznost procjene aritmetičke sredine/standard error of the mean; HbA1c – glikolizirani hemoglobin/glycated haemoglobin; ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index; TDD – ukupna dnevna doza inzulina/total daily dose of insulin; i.j./IU – internacionalna jedinica/international unit; VFR – udio centralne masti/visceral fat rate

zdravih ispitanika. U muškaraca razlika u dobi nije nađena. Nisu nađene ni razlike u građi tijela prema spolu – obje skupine žena, kao i muškaraca nisu imale statistički značajno različit ITM, masu masti, kostiju ili mišića, dakle, ispitanici su bili slične tjelesne građe.

Učinjena je podanaliza u skupini s dijabetesom tipa 1 (tablica 4.). Nađena je umjerena pozitivna korelacija postotka masti s ukupnom dnevnom dozom inzulina ( $r = 0,498$ ;  $p < 0,01$ ). Masa masti u kilogramima povezana je također s brojem jedinica ukupnog inzulina ( $r = 0,637$ ;  $p < 0,05$ ). Ta je povezanost bila izraženija s ukupnom dozom bazalnog inzulina ( $r = 0,650$ ) nego prandijalnoga ( $r = 0,480$ ;  $p < 0,05$ ). Masa masti pozitivno je korelirala i s razinom HbA1c ( $r = 0,499$ ;  $p < 0,05$ ).

Tablica 4. Korelacija parametara (dob, HbA1c, TDD, bazalni i prandijalni inzulin) s ITM-om i parametrima bioimpedancije – vrijednosti u tablici označavaju Spearmanov koeficijent korelacije. Korelacija prema spolu s ITM-om i parametrima bioimpedancije – vrijednosti u tablici označavaju eta a koeficijent korelacije.

Table 4. Correlation of parameters (age, HbA1c, TDD, basal and prandial insulin) with BMI and the parameters of bioimpedance values in the table indicate the Spearman coefficient of correlation. Correlation by gender with BMI and bioimpedance parameters - values in the table indicate eta a coefficient of correlation.

	Dob Age	trajanje DM-a u g. Duration of DM/yr.	HbA1c	TDD	Bazalni inzulin Basal insulin	Prandijalni inzulin Prandial insulin	Spol Gender
ITM / kg/m <sup>2</sup> / BMI / kg/m <sup>2</sup>	0,132	0,185	0,222	0,363	0,339	0,245	0,575
Mast % / Fat %	-0,026	0,181	0,345	<b>0,498**</b>	0,543	0,339	0,351
Masa masti / kg / Fat mass / kg	0,103	0,066	<b>0,499**</b>	<b>0,637**</b>	<b>0,650**</b>	<b>0,480*</b>	0,171
Masa mišića / kg / Muscle mass / kg	0,234	0,064	0,013	-0,015	0,013	0,023	<b>0,895**</b>
Masa kostiju / kg / Bone mass / kg	0,220	0,085	-0,015	-0,043	-0,019	-0,005	<b>0,895**</b>
VFR	<b>0,619**</b>	0,031	0,367	0,417	0,254	0,355	<b>0,694**</b>

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; SD – standardna devijacija/standard deviation; mean – srednja vrijednost/mean value; SEM – preciznost procjene aritmetičke sredine/standard error of the mean; HbA1c – glikolizirani hemoglobin/glycated haemoglobin; ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index; TDD – ukupna dnevna doza inzulina/total daily dose of insulin; i.j./IU – internacionalna jedinica/international unit; VFR – udio centralne masti/visceral fat rate

Masa mišića u kilogramima i masa kostiju u kilogramima visoko su pozitivno korelirale sa spolom (muškarci imaju veće omjere,  $r = 0,895$ ;  $p < 0,01$ ). Ukupna količina kostiju bila je u negativnoj korelaciji s ukupnom dozom inzulina ( $r = -0,534$ ;  $p < 0,01$ ) i ukupnom dozom bazalnog inzulina ( $r = -0,573$ ;  $p < 0,01$ ). Veći VFR povezan je sa starijom dobi ( $r = 0,619$ ;  $p < 0,01$ ) i muškim spolom ( $r = 0,694$ ;  $p < 0,01$ ).

Ispitanici u skupini s dijabetesom tipa 1 podijeljeni su u 2 podgrupe s obzirom na trajanje bolesti (do 15 godina i više od 15 godina od postavljanja dijagnoze) (tablica 5.). U prvoj je srednje trajanje bolesti bilo 8,7 godina (2 – 13 g.), a u drugoj 18,3 godine (15 – 23 g.). Nisu nađene statistički značajne razlike u ITM-u, ukupnoj dozi inzulina, HbA1c, postotku i masi masnog tkiva, mišićne mase, mase koštanog tkiva te VFR-u. Nije bilo značajnih statističkih razlika ni kada su podijeljeni u dvije grupe s postotkom masti manjim i većim od 18% s obzirom na ITM.

Ciljna skupina podijeljena je u dvije grupe prema regulaciji glikemije: na one koji ju zadovoljavajuće reguliraju i one čija regulacija ne zadovoljava. 10 ispitanika koji su glikemiju zadovoljavajuće regulirali imalo je HbA1c manji od 7,5%, tj. manji od 58 mmol/mol, a njih 11 koji ju ne zadovoljavajuće reguliraju imalo je HbA1c veći od 7,5%, tj. veći od 58 mmol/mol. Srednji HbA1c u skupini onih koji glikemiju zadovoljavajuće reguliraju bio je 6,82% (6 – 7,4), tj. 51 mol/mol, a u skupini čija regulacija ne zadovoljava srednji HbA1c bio je 8,68% (7,9 – 9,4), tj. 70 mmol/mol (tablica 6.).

Nisu nađene statistički značajne razlike u ITM-u, postotku i masi masnog tkiva, mišićne mase, masi koštanog tkiva te VFR-u između bolesnika s dijabetesom s obzirom na regulaciju glikemije. Potvrđeno je da bolesnici s tipom 1 dijabetesa i statistički značajno nižom vrijednosti HbA1c ( $p < 0,000$ ) uzimaju niže doze ukupnog inzulina ( $p = 0,035$ ). Oni s lošom regulacijom uzimaju u prosjeku 59,9 i.j. inzulina (37 – 110), a oni s dobrom regulacijom 40,1 i.j. (18 – 55) na dan. Bolesnici s lošijom regulacijom uzimaju gotovo 20 i.j. inzulina više na dan, uz gotovo 2% veći HbA1c.

## Rasprava

Inzulinska rezistencija uz elemente metaboličkog sindroma u tipu 1 šećerne bolesti veže se i za termin dvostru-

ki dijabetes. Taj je izraz nastao opservacijom bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu te su skloniji pretilosti, a rijetko kad postižu dobru glukoregulaciju unatoč visokim dozama inzulina. Postoji nekoliko faktora koji mogu biti odgovorni za fenotip dvostrukog dijabetesa: genetika i životni stil, ali i dobivanje na tjelesnoj težini uzrokovano intenziviranom inzulinskom terapijom. U bolesnika sa šećernom bolesti i sama egzogena primjena inzulina može inducirati inzulinsku rezistenciju.

Dobivanje na tjelesnoj težini kao posljedica inzulinske terapije u nekih bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti može se povezati i s povišenim srčanožilnim rizičnim faktorima. Subgrupne analize studije DCCT/EDIC-a povezuju navedeno s povišenim krvnim tlakom i LDL-kolesterolom te aterosogenim lipidnim profilom (povišen apolipoprotein B, visoki VLDL, visoki maleni, gusti LDL, niski apolipoprotein A-1 i niski HDL). Osim inzulinske terapije, veoma važni neovisni prediktori za dobivanje na težini u tipu 1 dijabetesa jesu pozitivna obiteljska anamneza tipa 2 šećerne bolesti, nasljedna sklonost perifernoj inzulinskoj rezistenciji i/ili obiteljski utjecaj na okolišne faktore (unos energije i fizička aktivnost).<sup>8</sup>

U prilog utjecaju inzulina na sastav tijela govori i istraživanje kojim se tijekom prve godine nakon uvođenja inzulinske terapije odraslim osobama s tipom 1 dijabetesa povećala tjelesna masa u obliku porasta ukupne mase masti i suhe mase tkiva. Prije uvođenja terapije bolesnici su izgubili i do 10% svoje tjelesne mase, no većinom na račun mase masti. U usporedbi sa zdravom populacijom inicijalno su imali 25% manje mase masti i samo neznatno smanjenu suhu masu tijela. Ovi se rezultati znatno razlikuju od klasične pretpostavke da je dijabetes tipa 1 katabolička bolest koja primarno djeluje na suhu masu i koju karakterizira gubitak mišićne mase.<sup>9</sup> U našoj se studiji pokazalo da ispitanici koji primaju više doze ukupnog inzulina (bazalni i prandijalni inzulin) imaju veći postotak masnog tkiva. Ta je povezanost bila izraženija s ukupnom dozom bazalnog inzulina nego prandijalnoga.

Inzulin ne samo što povećava perifernu utilizaciju glukoze i supresiju glukoneogeneze u jetri već ima i bitnu ulogu u hepatolnoj i perifernoj lipolizi inhibicijom oksidacije masnih kiselina. To se najviše odnosi na sniženu portalnu koncentraciju inzulina kod dijabetesa tipa 1 i povišenu kon-



Tablica 5. Ispitivana skupina s dijabetesom tipa 1 s obzirom na trajanje dijabetesa

Table 5. Patients with type 1 diabetes according to duration of diabetes

	Trajanje dijabetesa u g. Duration of DM/yr.	Broj No	Mean	SD	SEM
ITM / kg/m <sup>2</sup> / BMI / kg/m <sup>2</sup>	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	22,691	2,5213	0,7602
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	24,130	2,8273	0,8941
Mast % / Fat %	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	19,736	8,5706	2,5841
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	22,870	7,7600	2,45391
Masa masti / kg / Fat mass / kg	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	17,636	16,4543	4,9612
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	15,540	5,5788	1,7642
Masa mišića / kg / Muscle mass / kg	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	51,509	8,8913	2,6808
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	50,880	12,8093	4,0506
Masa kostiju / kg / Bone mass / kg	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	2,718	0,4513	0,13611
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	2,690	0,6280	0,1986
HbA1c	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	7,864	0,9615	0,2899
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	7,720	1,3514	0,4273
TDD/i.j. / TDD/IU	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	52,364	26,9639	8,1299
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	48,400	15,0348	4,7544
Bazalni inzulin doza/i.j. / basal insulin dose/IU	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	22,000	10,1193	3,0511
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	24,500	9,1074	2,8800
Prandijalni inzulin doza/i.j. / prandial insulin dose/IU	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	30,364	23,3335	7,0353
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	23,900	8,0891	2,5580
VFR	Manje od 15 godina / Less than 15 years	11	3,545	3,2051	0,9664
	Više od 15 godina / More than 15 years	10	2,700	1,8886	0,5972

SD – standardna devijacija/standard deviation; mean – srednja vrijednost/mean value; SEM – preciznost procjene aritmetičke sredine/standard error of the mean; HbA1c – glikolizirani hemoglobin/glycated haemoglobin; ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index; TDD – ukupna dnevna doza inzulina/total daily dose of insulin; i.j./IU – internacionalna jedinica/international unit; VFR – udio centralne masti/visceral fat rate

centraciju kod tipa 2.<sup>10</sup> Inzulinska rezistencija kod takvih bolesnika mogla bi se odnositi i na put administracije egzogenog inzulina. ApSORpcija supkutanog inzulina rezultira relativnom perifernom hiperinzulinemijom i hepatalnom hipoinzulinemijom u usporedbi s normalnom fiziologijom. Kronična adaptacija tom procesu mogla bi smanjiti perifernu iskoristivost glukoze i povećati njezinu hepatalnu proizvodnju. U skladu s tim smatra se da smanjena izloženost jetre inzulinu rezultira sniženom koncentracijom cirkulirajućeg IGF-1, koji može pridonijeti povećanoj inzulinskoj rezistenciji.<sup>11</sup>

Balans između lipogeneze i oksidacije masnih kiselina najbolje se očituje u tkivnoj distribuciji masti. Kod tipa 1

Tablica 6. Ispitivana skupina s dijabetesom tipa 1 s obzirom na regulaciju glikemije

Table 6. Patients with type 1 diabetes according to glycaemic control

	Loše regulirani /Suboptimal control HbA1c > 7,5%		Dobro regulirani /Inadequate control HbA1c < 7,5%		t-test P
	Mean	SD	Mean	SD	
Dob / Age	28	5	28	5	0,896
ITM / kg/m <sup>2</sup> BMI / kg/m <sup>2</sup>	23,9	2,0	22,8	3,3	0,365
Mast % / Fat %	24,0	4,7	18,2	10,2	0,109
Masa masti / kg / Fat mass / kg	20,8	14,7	12,0	7,0	0,103
Masa mišića / kg / Muscle mass / kg	51,7	9,7	50,7	12,1	0,825
Masa kostiju / kg / Bone mass / kg	2,7	0,5	2,7	0,6	0,844
Trajanje DM-a u g. / Duration of DM/yr.	12,5	5,4	14,1	6,6	0,560
HbA1c	<b>8,7</b>	<b>0,8</b>	<b>6,8</b>	<b>0,4</b>	<b>0,0001</b>
TDD / i.j. / TDD/IU	<b>59,9</b>	<b>21,1</b>	<b>40,1</b>	<b>17,9</b>	<b>0,035</b>
VFR	3,8	3,2	2,4	1,8	0,226

SD – standardna devijacija/standard deviation; mean – srednja vrijednost/mean value; SEM – preciznost procjene aritmetičke sredine/standard error of the mean; HbA1c – glikolizirani hemoglobin/glycated haemoglobin; ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index; TDD – ukupna dnevna doza inzulina/total daily dose of insulin; i.j./IU – internacionalna jedinica/international unit; VFR – udio centralne masti/visceral fat rate

šećerne bolesti manjak endogenog inzulina u kombinaciji sa supkutanom perifernom aplikacijom inzulinske terapije dovodi do posljedične hipoinzulinemije u portalnoj cirkulaciji, što rezultira inhibicijom hepatalne lipolize s povišenim vrijednostima neesterificirane masne kiseline (engl. *non-esterified fatty acids* – NEFAs) i kombinacijom periferne hiperinzulinemije. To može izazvati povećanje lipidnog skladištenja u skeletne mišiće, što je jedan od mehanizama nastanka inzulinske rezistencije u tipu 1 šećerne bolesti.<sup>12</sup> Moguće je da i sam način aplikacije inzulina (supkutano bazalni inzulin u mišić, odnosno prandijalni inzulin u potkožno masno tkivo) u tipu 1 dijabetesa utječe na razvoj inzulinske rezistencije.

U istraživanju provedenom na japanskoj djeci i adolescentima primijećeno je da bolesnici stariji od 14 godina i s višim ukupnim dnevnim dozama bazalnog inzulina imaju višu koncentraciju glukoze u krvi, najvjerojatnije kao posljedicu uzimanja obroka bogatih proteinima i mastima (kada se konzumira takav obrok, razina glukoze povišena je još minimalno 5 sati).<sup>13</sup> U studiji iz 2016. godine opservirali su bolesnike s tipom 1 dijabetesa liječene inzulinskom pumpom te je dokazano da više ukupne dnevne doze bazalnog inzulina mogu rezultirati većim dobitkom na tjelesnoj težini. Sugerirano je da postotak ukupne doze bazalnog inzulina ispod 40 i.j. i ohrabrivanje bolesnika da rabe češće boluse inzulina dovodi do manjeg dobitka na tjelesnoj težini te posljedično bolje kontrole šećerne bolesti.<sup>14</sup> Naša je studija pokazala da je veza između ukupne doze bazalnog inzulina i većeg postotka masti jača nego ona s dozom prandijalnog inzulina te da bolesnici koji zadovoljavaju kontroliraju glikemiju primaju ukupno nižu dozu inzulina. Sam tijek šećerne bolesti tipa 1 može utjecati na promjenu tjelesne mase i sastava tijela. Prateći više od 50.000 bolesnika s tipom 1 dijabetesa, izdvojeni su faktori koji utječu na porast ITM-a. Navedeni su: ženski spol, dob kada je nastupila šećerna bolest, trajanje dijabetesa, intenzivirana inzulinska terapija (≥ 4 aplikacije), više doze inzulina, niži ITM kod dijagnoze šećerne bolesti.<sup>15</sup>

Povezivanje inzulinske rezistencije s tipom 1 šećerne bolesti nameće i pitanje uvođenja druge terapije, npr., metformina uz intenziviranu inzulinsku terapiju. U istraživanju provedenom na pretilim adolescentima s tipom 1 šećerne bolesti nije dokazano poboljšanje u kontroli glikemije tijekom 6 mjeseci. Međutim, metformin u komparaciji s placeboom doveo je do manjeg dobitka na tjelesnoj težini i niže ukupne dnevne doze inzulina.<sup>16</sup> Naše je ispitivanje pokazalo da ispitanici koji imaju više razine HbA1c, odnosno ispitanici s lošije reguliranom glikemijom imaju veću masu masnog tkiva te bi mogli biti kandidati za dodavanje metformina u terapiju.

U dosad objavljenim istraživanjima navodi se da bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti imaju smanjenu mineralnu gustoću kostiju kralježnice, kuka, pa i kostiju u cijelom tijelu te, posljedično, povišen rizik od njihove frakture. Stoga se predlaže primjena algoritama FRAX radi reevaluacije rizika od frakture kostiju.<sup>17</sup> Naše je istraživanje pokazalo da je ukupna masa kostiju bila u negativnoj korelaciji s ukupnom dozom inzulina, što upućuje na njegov utjecaj i na ostale parametre strukture tijela (ne samo masu masti).

### Zaključak

Promjena sastava tijela jedna je od posljedica inzulinske terapije u osoba s tipom 1 šećerne bolesti. Ovim istraživanjem potvrdili smo da inzulin doista mijenja sastav tijela s obzirom na ukupno masno tkivo, ali i masu kostiju. Ispitanici koji primaju više doze ukupnog inzulina (i bazalnog i prandijalnoga) imaju veći postotak masnog tkiva, a manju masu kostiju. Povezanost je u oba slučaja izraženija s dozom bazalnog inzulina nego s dozom prandijalnoga. Također, pokazalo se da ispitanici koji imaju više ukupne doze inzulina s lošije reguliranom glikemijom imaju veću masu masnog tkiva. Rezultati govore o važnosti dobre regulacije glikemije u tipu 1 dijabetesa nižim dozama inzulina, osobito bazalnoga, kao prevencije promjene sastava tijela.

### LITERATURA

1. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews* 2005;26(2):19–39.
2. Munir KM, Davis SN. The treatment of type 1 diabetes mellitus with agents approved for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(15):2331–41.
3. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Optimizing management of glycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(3):397–411.
4. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014;311(22):2315–25.
5. Page JH, Rexrode KM, Hu F, Albert CM, Chae CU, Manson JE. Waist-to-Height Ratio as a Predictor of Coronary Heart Disease among Women. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2009;20(3):361–66.
6. da Costa VM, de Carvalho Padilha P, de Lima GC i sur. Overweight among children and adolescent with type 1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8:39.
7. Donini LM, Poggiogalle E, Del Balzo V i sur. How to estimate fat mass in overweight and obese subjects. *Int J Endocrinol* 2013;2013:285680. doi: 10.1155/2013/285680.
8. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for „double diabetes“. *Lancet*. 1991;337(8737):361–2.
9. Rosenfalck AM, Almdal T, Hilsted J, Madsbad S. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabet Med* 2002 May;19(5):417–23.
10. Petruzzio P, Badet L, Lefrançois N i sur. Metabolic consequences of pancreatic systemic or portal venous drainage in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabet Med* 2006;23(6):654–9.
11. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(5):1356–62.
12. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia* 2013;56(7):1462–70.
13. Hashimoto T, Kawamura T, Kashiwara Y i sur. Factors associated with basal insulin dose in Japanese children and young adult type 1 diabetics. *J Diabetes Investig* 2012;3(3):276–82.
14. Boucher-Berry C, Parton EA, Alemzadeh R. Excess weight gain during insulin pump therapy is associated with higher basal insulin doses. *J Diabetes Metab Disord* 2016;15:47.
15. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW; DPV-Wiss Study Group and German BMBF Competence Networks Diabetes mellitus and Obesity. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014;99(8):738–43.
16. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA i sur; T1D Exchange Clinic Network Metformin RCT Study Group. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(21):2241–50.
17. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL; IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms In Endocrinology: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2016;174(4):R127–38.



1917–2017  
100 godina Medicinskog  
fakulteta Sveučilišta  
u Zagrebu